

2018年度

慶應義塾大学入学試験問題

医 学 部

理 科

注意事項

1. 受験番号と氏名は解答用紙の所定の記入欄にそれぞれ記入してください。
2. 受験番号は所定欄の枠の中に1字1字記入してください。
3. 解答は、必ず解答用紙の所定の欄に記入してください。
4. この問題冊子の余白を計算および下書きに用いてください。
5. この問題冊子の総ページ数は32ページです。試験開始の合図とともにすべてのページが揃っているかどうか確認してください。ページの脱落や重複があったら直ちに監督者に申し出てください。
6. この問題冊子は、試験終了後に持ち帰ってください。

慶應義塾大学

2018年度 医学部 一般入学試験問題 訂正

教科・科目	ページ	設問	誤	→	正
物理	4	I 問2		→	問題文の最後に以下の1文を追加 「ただし、二酸化炭素の定圧モル 比熱は、Rを気体定数として、 $4.5R$ である。」
生物	21	I 問3	「～説明としてもっともふさわしい ものを1つ選び番号で答えよ。」	→	「～説明としてふさわしいものを選 び番号で答えよ。」

生 物

解答用紙の所定の欄に記入すること。

I 微生物に関する A～C の文章を読んで、問 1～9 に答えよ。

A 大正 6 年 (1917 年) に慶應義塾大学医学部を創設し初代学部長となる [ア] は、ドイツの [イ] のもとに留学して 1889 年に破傷風菌の純粋培養に成功し、帰国後の 1894 年には黒死病などを引き起こす [ウ] を発見した。病原菌を特定するためには、① 発病者から病因の可能性のある微生物を見つけ、② これを純粋培養し、③ その培養菌を接種した動物で発病を確認する、という 3 つの条件を満たすことが必要とされた。

バクテリアなどの微生物は病原菌となるだけでなく、多くの生物の生活にかかせない相手でもある。たとえば多くの植物が水分や栄養の摂取を [エ] に頼っている事実や、⁽¹⁾ マメ科植物の根に共生する [オ] の例などが知られている。ヒトの生活に関係するものとして、⁽²⁾ パンやビールを作る [カ] がよく知られていたが、さらに緊密な共生関係が存在する。ヒトの腸管には、多様な微生物が ^{おびただ} 夥しく共生しており、免疫系や腸管自体の発生にも深く関与すると考えられる。

問 1 上の文中の [ア] と [イ] には人名、[ウ]～[カ] には生物名を下の選択肢から選んで記号で答えよ。

- | | | | |
|----------|-------------|----------|---------|
| a. パスツール | b. レーウエンフック | c. コッホ | d. ゲーテ |
| e. メンデル | f. 福澤諭吉 | g. 北里柴三郎 | h. 志賀潔 |
| i. 志賀直哉 | k. ピロリ菌 | l. 酵母 | m. コレラ菌 |
| n. 根粒菌 | o. 菌根菌 | p. ペスト菌 | q. 赤痢菌 |
| r. 大腸菌 | | | |

問 2 下線部 (1) および (2) に関連する代謝反応はそれぞれ何と呼ばれるか答えよ。

B ^{えりべんもうちゅう} 襟鞭毛虫 という原生生物は、海綿動物などの^{えり}襟細胞とよく似たからだの構造を持っており (図 1 a, b), 鞭毛により遊泳し, またその働きで起きる水流を利用してバクテリアを捕食する。襟鞭毛虫類はおもに単細胞で生活するが, 1 個の母細胞が細胞分裂を繰り返す際に, 細胞質が完全には分離しないことで群体を形成する種も見つかっている。遺伝子配列の比較から⁽³⁾ 襟鞭毛虫と他の生物の関係が推定されている (図 2 a, b)。

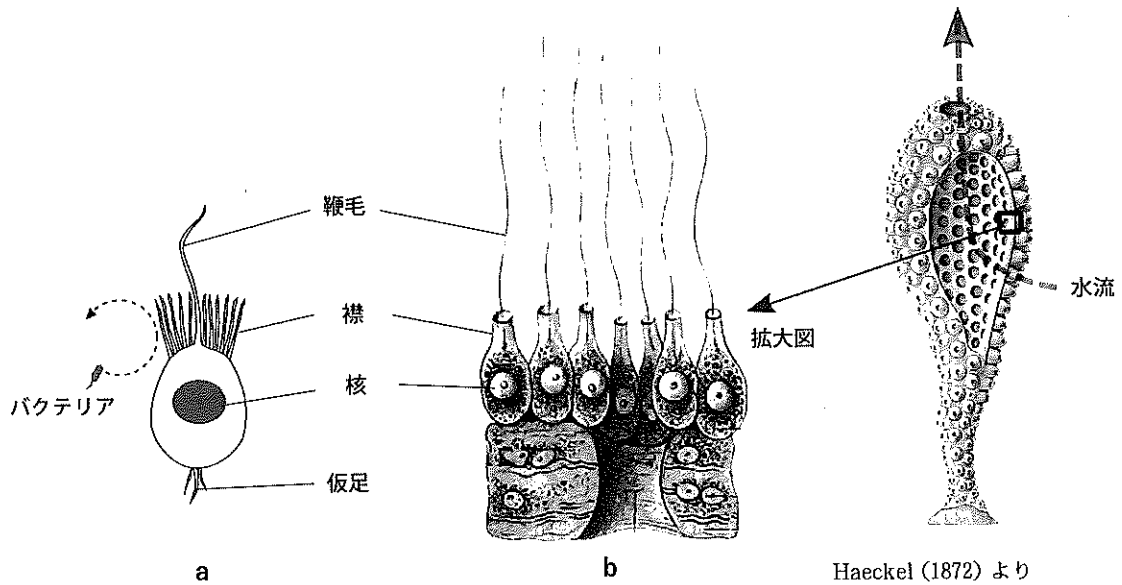


図 1. 襟鞭毛虫 (a) と海綿動物 (b)

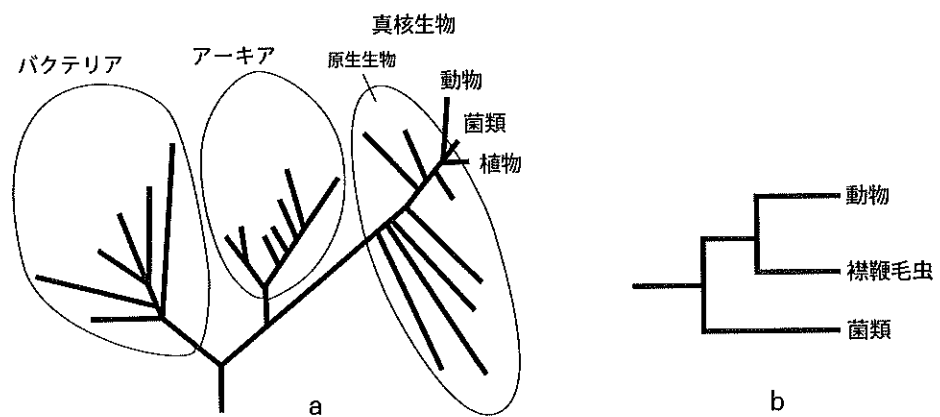


図 2. 生物の系統関係

a 生物全体の系統樹 b 襟鞭毛虫の位置

多細胞体制は、細胞同士がくっつくこと（細胞接着）で起こり、動物ではカドヘリンと呼ばれるタンパク質のいくつかが重要な接着因子となっている。さまざまな真核生物のゲノム中に含まれるカドヘリン遺伝子を調べたところ、表1のような結果が得られた。襟鞭毛虫では、カドヘリンが細胞接着のために使われている証拠は、得られていない。

表1. さまざまな真核生物のゲノム中のカドヘリン遺伝子数

生物名	植物	菌類	襟鞭毛虫		動物			
	*	*	a	b	c	d	e	f
カドヘリン遺伝子数	0	0	23	29	17	17	15	119

(*) 判明している全種 (a) 襟鞭毛虫の1種(単細胞性) (b) 襟鞭毛虫の1種(単細胞/群体)
(c) カイメンの1種 (d) ショウジョウバエ (e) ホヤの1種 (f) マウス
(Nichols *et al.*, (2012) PNAS 109: 13046-13051より)

問3 下線部(3)に関連し、図2bの系統関係が正しいとすれば、「襟鞭毛虫」に関連した説明としてもっともふさわしいものを1つ選び番号で答えよ。

- 1) 動物は襟鞭毛虫の子孫である。
- 2) 動物が退化して襟鞭毛虫となった。
- 3) 動物にもっとも近縁な原生生物は襟鞭毛虫である。
- 4) 襟鞭毛虫は原生生物ではない。
- 5) 襟鞭毛虫は海綿動物に含まれる。

問4 植物、菌類、動物における多細胞体制の進化について、表1から考えられることを簡潔に説明せよ。

C 海水試料から、⁽⁴⁾桑実胚のような形の群体を作る襟鞭毛虫が見つかり、試料中に混在する多くのバクテリアを餌としてこれを培養することが可能となった。ところがその培養系には単細胞と群体とが混在するようになっていた（これを培養系 A とする）。この培養系 A を利用してつぎの実験 1～5 が行われた。

実験 1 培養系 A に雑多なバクテリアが繁殖しすぎたため、いくつかの抗生物質を投与したところ、それらの薬品に耐性を持っていた少数のバクテリアのみを餌とする培養が可能となった（これを培養系 B とする）。ところが培養系 B では群体形成がみられなくなってしまった。

実験 2 元の海水試料中に含まれていた多様なバクテリアを個別に培養し、培養できた 64 種のバクテリアを個々に培養系 B に加える実験を行った。その結果、1 種（バクテリア C）のみが群体形成を回復した。さらに、培養系統が入手できる種々のバクテリアでも調べたところ、バクテリア C と近縁ないくつかのバクテリアで、同様な活性がみられた。

実験 3 バクテリア C のみを餌とする培養系 C を作ったところ、高頻度で襟鞭毛虫の群体形成がみられた。

実験 4 バクテリア C の培養液を濾過し、この濾液を培養系 B に加えると群体形成が起こった。

実験 5 バクテリア D を培養系 B に入れると、群体は形成されなかったが、時々、いくつかの襟鞭毛虫が群れて泳いでいた。詳しく観察すると、その群れの中では接合が起こっていた。バクテリア D の培養液の濾液でも同じ結果が得られた。

以上の実験やその他の観察からわかった襟鞭毛虫の生活史の一部を図 3 に示す。

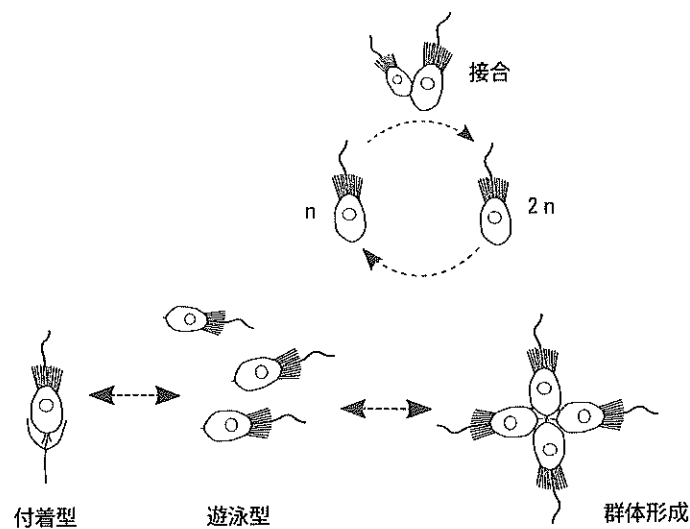


図 3. 襟鞭毛虫の生活史

問5 下線部(4)はどのような形か、カエルの胚を例として図示せよ。

問6-1 実験1で、培養系Bにおいて群体が消失した原因をどのように考え、どのような仮説を検証するため実験2を行ったのか、答えよ。

問6-2 実験2で、病原微生物を探索する条件②と③(文章A参照)に対応する過程を見つけ、答えよ。

問7 実験3と4から考えられることを簡潔に1行で説明せよ。

問8 実験5から考えられることを簡潔に1行で説明せよ。

問9 「ある生物の生命現象を解明する」とはどういうことかについて考えよ。例えば、ある生物のゲノムに含まれる遺伝子機能が全てわかれば、その生物の生命現象が全てわかるだろうか。襟鞭毛虫の実験結果やヒトの腸内細菌などを例として考察せよ。

II 感覚に関する以下の文章を読み、下線部1～4に対応する下の問い(問1～4)に答えよ。

動物の感覚は各受容器に発現する様々な受容体を介して行われ、分子レベルでの刺激の受容が、個体レベルでの感覚へと繋がる。⁽¹⁾ 感覚を担う受容体の遺伝子の変化は、タンパク質の変化へと繋がり、ひいては個体の感覚を変化させる。 このような変化は、集団内での個体間の違いを生み出すと共に、進化における新たな形質の獲得へと繋がる。

高等動物が有する多彩な感覚の一つの例として、TRPV1というイオンチャネルを介した感覚がある。⁽²⁾ ヒトを含め、多くの動物は高温を感受しその情報を伝えるTRPV1という受容体を持つ。吸血コウモリであるナミチスイコウモリは、ヒトと同様のTRPV1の遺伝子を持ちながら、ピット器官と呼ばれる器官に通じる三叉神経節という部分でのみ、同じ遺伝子から異なるタンパク質を生成している。三叉神経節で発現するこのタンパク質TRPV1-Sは、からだの他の部分で発現する通常のTRPV1(TRPV1-L)より62アミノ酸短いものであり、基本的な性質は類似しながらTRPV1-Lが40℃以上の熱刺激で活性化するのに対し、TRPV1-Sは30℃程度の温度から反応する(図1)。⁽³⁾ mRNAの配列を調べたところ、TRPV1-SのmRNAはTRPV1-LのmRNAの中に23塩基加わったものであり、これは異なるRNAスプライシングにより生成していることが明らかとなった。このRNAスプライシングはヒトでは起こらず、ナミチスイコウモリでも三叉神経節の一部の神経細胞のみで起こる特殊なものであった。⁽⁴⁾ この新たな機能を獲得したタンパク質をピット器官へと通じる神経細胞で発現することで、ナミチスイコウモリは吸血対象となる動物の血管の位置を熱探査できるようになり、効率的に吸血できるように進化したと考えられる。

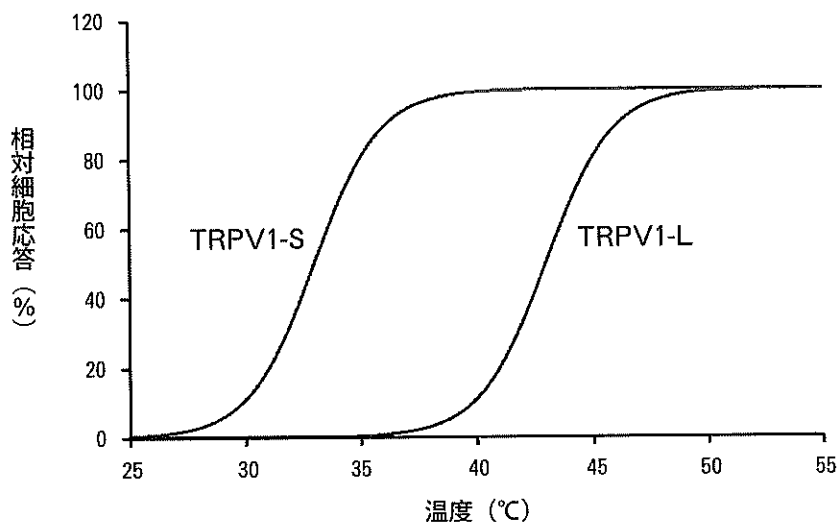


図1. TRPV1-LとTRPV1-Sを発現する細胞の温度反応性

問1-1 あるタンパク質をコードするエクソン上の1塩基の置換が起こった時、その遺伝子産物のアミノ酸配列にはどのような結果が起こり得るか、全て挙げよ。

問1-2 Phenylthiocarbamide という苦み物質をどれ程苦いと感じるかには大きな個人差がある。この感覚の差は、ある特定の受容体をコードする遺伝子の1塩基レベルでの違いにより説明できることが明らかとなった。個体間で見られるこのような塩基配列の違いを何と呼ぶか、答えよ。

問2-1 TRPV1は体細胞全てで発現しているのではなく、熱を感知する感覚神経系など一部の細胞でのみ発現している。一般的に、このような細胞・組織依存的な遺伝子発現を実現している因子は何と呼ばれるか、答えよ。

問2-2 問2-1のような因子の代表的なものとして、発生における体節の形成過程で重要な役割を果たす遺伝子群がある。このような遺伝子群の名称を一つ答えよ。

問2-3 TRPV1 (TRPV1-L) の活性化は「痛み」感覚を引き起こす。「痛み」感覚は生物にとってどのように役立つと考えられるか。文中の情報を基に、ヒトのTRPV1を例にとって簡潔に説明せよ。

問2-4 TRPV1に類似したTRPA1をコードする遺伝子の突然変異は、痛み感覚の異常を伴う遺伝病へと繋がることが知られている。一方、TRPA1などの痛みの受容体に異常がなくても、他の理由により痛覚異常が起こることがある。その一つとして、ある電位依存性ナトリウムチャネル遺伝子の変化により、痛み感覚がない「無痛症」となる家系が報告された。この家系の遺伝子変異でなぜ無痛症が起こるのか、考えられる理由を述べよ。

問3-1 細胞内でスプライシングが行われる場所はどこか、答えよ。

問3-2 このように同じ転写産物から異なるmRNAを生み出すことを何と呼ぶか、答えよ。

問3-3 なぜ、TRPV1-SはTRPV1-Lより長いmRNAを持つにもかかわらず、ポリペプチド鎖はTRPV1-Lより短いのか。考えられる理由を二つ述べよ。

問4 ナミチスイコウモリと同様にピット器官を有する一部のヘビは、30℃程度から活性化するタンパク質をコードする別の遺伝子を新たに獲得し、獲物の熱探査に用いている。それに比べ、ナミチスイコウモリで起こった進化にはどのような利点があったと考えられるか、論述せよ。

III 骨格筋の収縮のしくみに関する A と B の文章を読み、問 1～10に答えよ。

A 筋肉は、ヒトにおいて体重の約 30% から 40% を占め、単一の組織としては最大のものである。骨格筋や [ア] 筋を光学顕微鏡で観ると、明暗の縞模様が見えることから、これらは [イ] 筋と呼ばれる。1876年に、Léon Fredericq は、昆虫の筋肉の長さを変化させても、縞模様の [ウ] 帯の長さが変わらないことを報告していた。この観察結果は、筋肉の収縮には少なくとも 2 種類のタンパク質が関わることを強く示唆する。しかし、この現象は長きにわたり、筋研究者から忘れ去られることになる。20世紀前半の学者らは、「筋収縮の実体は、ミオシンフィラメントが、スプリングのように伸び縮みすることである」と信じこみ、この説の検証に終始していた（問題中ではこの説を「スプリング仮説」と呼ぶ）。

1954年に、スプリング仮説に反して、2つの別々のチームから革命的な説となる「滑り説」が提唱された。すなわち、「筋収縮は、ミオシンフィラメントとアクチンフィラメントが互いに長さを変えることなく滑りあうことでおこる」という仮説である。実験 1～3 は、滑り説を提唱する ^{いしづえ} 礎 になった実験、そして仮説の検証実験である。

【実験 1】 伸長させた単離筋原繊維を用いた実験

Hugh Huxley と Jean Hanson は、ウサギの骨格筋から筋原繊維を単離し、位相差顕微鏡を用いることで、暗帯と明帯の長さが測定可能な明瞭な画像を取得することに成功した。図 1 A は、*静止状態の 115% に伸ばした筋原繊維である。ここにミオシンを抽出する溶液をかけると、暗帯は速やかに消失し、(1) 中心に濃い線のある灰色の帯が残った (図 1 B)。さらにアクチンを抽出する溶液をかけたところ、灰色の帯が消えたことから、この帯は主にアクチンで構成されていることが判明した。

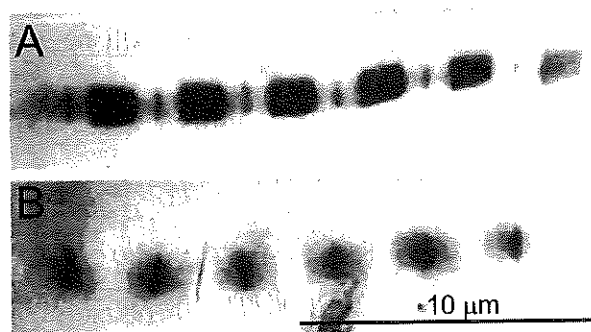


図 1. 静止状態の 115% に伸ばした状態のウサギの筋原繊維

(A) ミオシン抽出前 (B) ミオシン抽出後。

注意 サルコメアの長さは抽出前後で変化なし。

Hanson-J & Huxley-HE,
Symposia of the Society for Experimental Biology, 1955より改変

*Hugh Huxley と Jean Hanson は、筋原繊維が偶発的に、一方の端をスライドガラスに、他方をカバーガラスに接着することを利用して筋原繊維の長さを調節した。

問1 [ア] から [ウ] に適切な語句を記せ。

問2 図1の結果から滑り説を導き出す過程において、Huxley らが着目したと考えられる事象を挙げよ。

問3 下線部(1)に関して答えよ。中心の濃い線は、何と呼ばれるか。

【実験2】 収縮する単離筋原繊維を用いた実験

Hugh Huxley と Jean Hanson は、(2)筋原繊維を収縮させた時に、2種類のフィラメントがそれぞれ同じ長さを維持していることを示せば、滑り説のより強い証拠となると考えた。そこで実験2では、自由に収縮できる状態の筋原繊維に ATP を添加して、徐々に収縮する様子を経時的に撮影し、帯の長さを測った。図2は ATP 添加前の静止状態から、ATP の添加によって約 50% の長さまで収縮していく同一の筋原繊維を示している。

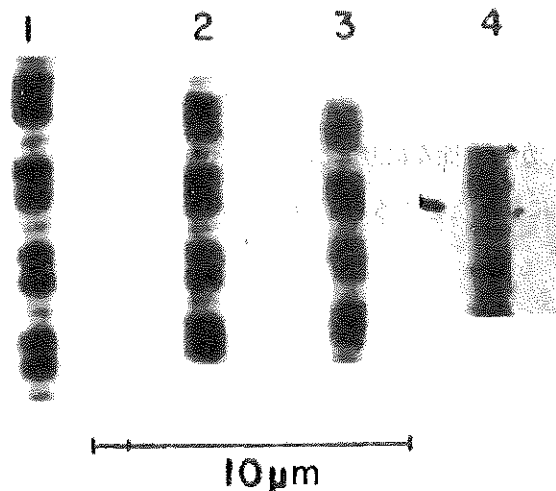


図2. 収縮中のウサギの筋原繊維

- (1) ATP添加前の静止状態,
 - (2-4) ATP添加後、徐々に収縮する様子を経時的に捉えた画像。
- 1-4 は、同一の筋原繊維。

Huxley-HE & Hanson-J, Nature 1954より改変

問4 図2の結果から何がいえるかを簡潔に述べよ。

問5 下線部(2)の仮説を検証するためには、さらにどのような実験を行えばよいか提案せよ。

B Andrew Huxley は、骨格筋の収縮のしくみを定量的に説明するモデルを、以下のように考えた。ミオシンフィラメントからは、ある間隔ごとにアクチンと結合できる突起 (M) が複数出ている。一方、アクチンフィラメントも、一定の間隔でミオシンとの結合部位 (A) を複数もっている。M の近くに A がくると、A-M 間に結合と解離が起こる。結合が起こると、⁽³⁾ M の構造変化によって発生する力によって互いのフィラメントが滑りあう。フィラメントは変形しないと仮定すると、滑りによって発生する張力は、フィラメント上のすべての A-M 結合により発生する力の総和になる。したがって、⁽⁴⁾ 発生する張力は、2つのフィラメントの重なりにより生ずる A-M 結合の数に比例すると予想し、以下の実験で検証した。

【実験 3】 滑りモデルの検証：カエルの単一筋繊維を用いた実験

カエルの筋繊維を電気刺激し、発生する張力とサルコメアの長さの関係を調べた。彼らは、サルコメア長の変化に比例した電気シグナルを作り出し、それをモーターにフィードバックすることにより、常にサルコメア長を一定にする装置を開発した。つまり、筋繊維が縮もうとしたら外から引っ張り、逆に伸ばされそうになったら縮ませるようにする装置である。筋繊維を電気刺激して収縮させ、フィードバックをかけ、同じ長さを維持するために必要な力 (=筋繊維が発生する張力) を、さまざまなサルコメア長で測定した。その結果を図 3 に示した。張力がゼロに近いサルコメア長 (① 3.6 μm 付近) から、徐々にサルコメアを短縮していくと、張力は直線的に増加し、サルコメア長が 2.0~2.2 μm になったところで張力は最大になった。これより長くなっても短くなっても、張力は減少した。

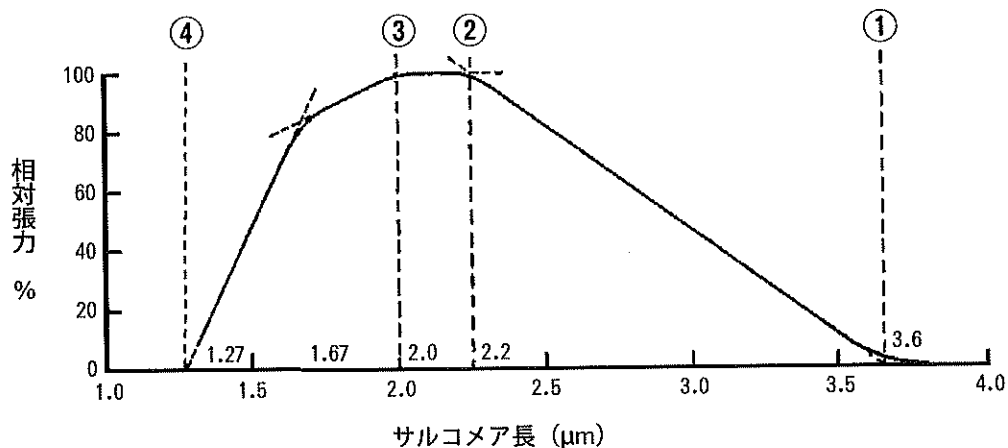


図 3. サルコメア長と張力の関係

Gordon-AM, Huxley-AF & Julian-FJ, J Physiol, 1966より改変

問6 下線部(3)に関連して、(A) ミオシンのように ATP の加水分解で生じるエネルギーを使って運動を発生させるタンパク質を何と呼ぶか。(B) ミオシン以外のこのようなタンパク質を1つあげ、その機能を1つ記せ。

問7 図3の②→③では、サルコメア長は短くなるが、張力は最大に保たれたままである。この理由について、図4の模式図と電子顕微鏡写真を参考にして考察せよ。

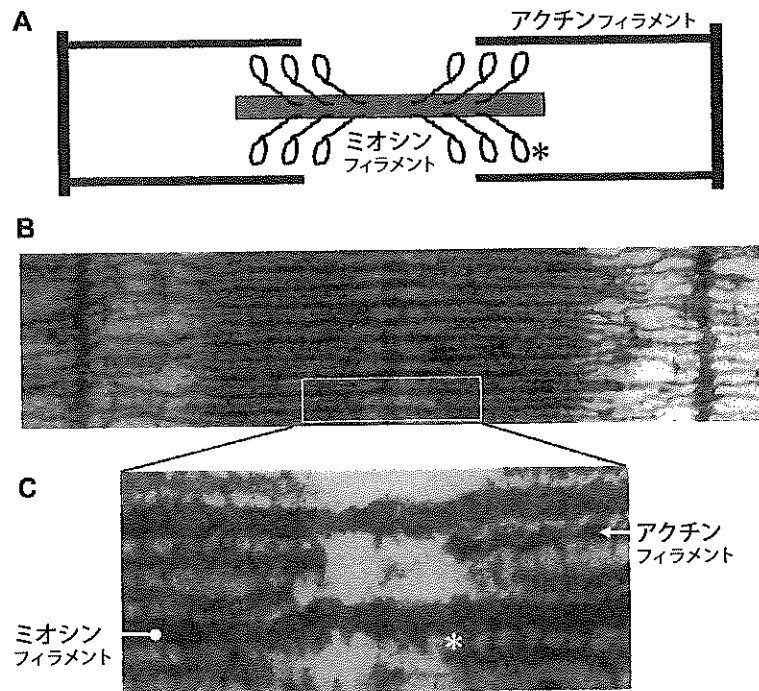


図4. サルコメアの模式図(A)と電子顕微鏡写真(B, C)

CはBの白線で囲んだ領域の拡大像。

*で示した構造は、ミオシン分子の突起で、アクチンと相互作用する部位である。

Huxley-HE, J Biophys Biochem Cytol, 1957より改変

問8 図4Aで示したサルコメアの模式図は、図3の①から④のどの状態を表しているか、もっとも適切なものを(ア)～(エ)より1つ選べ。

- (ア) ①と②の間
- (イ) ②
- (ウ) ③
- (エ) ③と④の間

問9 最大張力が発生するサルコメア長の $2.0\mu\text{m}$ から、さらにサルコメアを短縮していくと、張力が減少する。この理由を、下線部(4)の記述を念頭におき、模式図を併用して説明せよ。

問10 実験3の結果の中で、スプリング仮説では、説明が難しい事象は何か。